

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

**Defective images within this document are accurate representations of
the original documents submitted by the applicant.**

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 42 44 090 A 1

⑤1 Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/185

②1 Aktenzeichen: P 42 44 090.4
②2 Anmeldetag: 24. 12. 92
④3 Offenlegungstag: 12. 8. 93

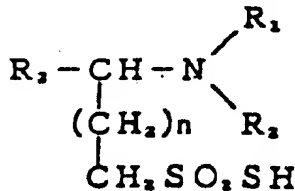
DE 42 44 090 A 1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
27.12.91 JP 3-357993 22.09.92 JP 4-276789
⑦1 Anmelder:
Sogo Pharmaceutical Co. Ltd., Tokio/Tokyo, JP
⑦4 Vertreter:
Kern, R., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 8000 München

⑦2 Erfinder:
Katsumata, Manabu, Yamato, Kanagawa, JP; Kiuchi,
Keiko, Yokohama, Kanagawa, JP; Tashiro,
Tomoyasu, Komae, Tokio/Tokyo, JP; Uchikuga,
Saburo, Yokohama, Kanagawa, JP

⑤4 Entaktivierungsmittel für aktiven Sauerstoff

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Entaktivierungsmittel für aktiven Sauerstoff, eine dermatologische Präparation bzw. ein preventives und/oder therapeutisches Mittel gegenüber Krankheiten, welche durch aktiven Sauerstoff und freie Radikale hervorgerufen werden. Der aktive Bestandteil, welcher einen wirksamen und sicheren Schutz gegenüber durch schädliche Ultraviolettstrahlen hervorgerufene Sauerstofftoxizität und Photovergiftung gewährleistet ist, besitzt dabei die folgende chemische Formel:



wobei R₁ und R₂ einander identisch oder unterschiedlich sind und jeweils einem Wasserstoffatom, einer gesättigten oder ungesättigten, linearen oder sich verzweigenden Alkyl- oder Acylgruppe mit einer Kohlenstoffzahl zwischen 1 und 22 oder einer Amidinogruppe entsprechen, während R₃ einem Wasserstoffatom oder einer -COOR₄-Gruppe entspricht, bei welcher R₄ einem Wasserstoffatom, einer gesättigten oder ungesättigten, linearen oder sich verzweigenden Alkylgruppe mit einer Kohlenstoffzahl zwischen 1 und 22, einem Alkalimetall oder einem Alkalinerdmetall entspricht, während n entweder den Zahlenwert 1 oder 0 aufweist.

DE 42 44 090 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Entaktivierungsmittel für aktiven Sauerstoff, dessen aktiven Bestandteile Analogstoffe von Taurin, insbesondere aminothiosulfonische Säuren sind. Die vorliegende Erfindung ergibt dabei nicht nur ein prophylaktisches und/oder therapeutisches Mittel für in Verbindung mit aktiven Sauerstoff sich ergebenden Krankheiten, sondern ebenfalls ein ausgezeichnetes dermatologisches Mittel, welches eine Verbindung einer aminothiosulfonischen Säure enthält.

In den letzten Jahren hat die Umweltbelastung, insbesondere Luftverschmutzung, durch Freongas innerhalb der Ozonschicht ein Loch erzeugt, was zur Folge hat, daß schädliche Ultraviolettstrahlen bis zur Erdoberfläche gelangen. Die durch Ultraviolettstrahlen bedingten Schäden umfassen neben den bereits bekannten Schäden u. a. die Erzeugung von aktiven Sauerstoff — d. h. Superoxiden, Wasserstoffperoxiden, Hydroxyradikalen, einatomaren Sauerstoff, Hyperchlorsäuren —, sowie freien Radikalen — wie Lipidperoxidradikale, Lipidalkoxyradikalen und Lipidradikalen — was zur einer Photo- und Sauerstoffvergiftung führt, wenn die menschliche Haut derartigen Ultraviolettstrahlen ausgesetzt ist. Der Grund dafür ist der, daß dadurch sowohl eine Photoalterung als auch eine Photokarzinogenese ausgelöst wird.

Darüber hinaus wird vermutet, daß nicht auf Photovergiftung zurückzuführender aktiver Sauerstoff, welcher in den Zellen gebildet wird, Substanzen für andere Krankheiten erzeugt.

Aktiver Sauerstoff bewirkt beispielsweise Kreislaufstörungen, wie Myokardialinfarkt, Arrhythmia, Arteriosklerosis usw.; Lungenkrankheiten, wie Lungenentzündung, Raucherstörungen und dergleichen; Krankheiten des zentralen Nervensystems, wie Cerebralininfarkt, Cerebralhämorrhagie und dergleichen; Störungen des Verdauungstraktes, wie akute gastritische Mucosalstörungen, gastritische Geschwüre, Zirrhosis, Pankreatitis und dergleichen; Kreislaufsystemstörungen, wie Leukämie, Hämoglobinopathie, Septicemie und dergleichen; Störungen des Drüsensystems, wie Diabetes, Streßreaktionen und dergleichen; urologische Störungen, wie glomeruläre Nephritis, hämolytische Renalstörungen und dergleichen; Gewebestörungen, wie Gelenksrheumatismus, Autoimmunkrankheiten und dergleichen; ophthalmologische Störungen, wie Katarakt, Koronageschwüre und dergleichen; sowie Störungen, so wie sie durch Strahlungsschäden hervorgerufen werden.

Unter Einsatz des derzeit verfügbaren Standes der Technik besteht demzufolge der Wunsch, ein effektives Entaktivierungsmittel zu entwickeln, mit welchem Krankheiten behandelt werden können, die durch aktiven Sauerstoff, insbesondere durch Sauerstofftoxizität und Photoalterung hervorgerufen werden. Bis zu diesem Zeitpunkt konnte jedoch kein zufriedenstellendes derartiges Mittel gefunden werden. Die vorliegende Erfindung verwendet dabei spezifische aminothiosulfonische Säuren, um einen Schutz gegen Krankheiten zu erlangen, die durch aktiven Sauerstoff, wie Sauerstofftoxizität und Photoalterung hervorgerufen werden. Es handelt sich dabei um ein vollkommen neuartiges Mittel, welches gemäß dem Stand der Technik bisher unbekannt war.

Es ist demzufolge Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein neuartiges Mittel zu schaffen, mit welchem Krankheiten verhindert werden können, die durch aktiven Sauerstoff, beispielsweise im Fall einer Photo- und Sauerstoffvergiftung hervorgerufen werden, indem aktiver Sauerstoff und freie Radikale, so wie sie durch schädliche Ultraviolettstrahlen hervorgerufen werden, entaktiviert werden.

Erfindungsgemäß wird dies durch Vorsehen der im kennzeichnenden Teil des Anspruchs 1 aufgeführten Merkmale erreicht.

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich an Hand der Unteransprüche.

Die Erfindung soll nunmehr näher erläutert und beschrieben werden, wobei auf die beigelegte Zeichnung Bezug genommen ist. Es zeigen:

Fig. 1 eine graphische Darstellung zur Erläuterung der Wirkung von Thiotaurin und NaN_3 auf das Rf/hv System,

Fig. 2 eine graphische Darstellung des Einflusses von Thiotaurin auf die Peroxidation von Methyloliolat,

Fig. 3 eine graphische Darstellung der Sperrwirkung von Thiotaurin auf die Methioninphotooxidation ($\text{HO}\cdot$) und

Fig. 4 ein Chromatogramm, welches die Oxidation von Thiotaurin mit Hilfe von H_2O_2 darstellt.

Bei einer breitgefächerten Untersuchung unter Einsatz von vorzugsweise natürlichen Substanzen und bei einer sehr sorgfältigen Auswahl von Substanzen, welche Antieigenschaften gegenüber Sauerstoffvergiftung und Photoalterung aufweisen, konnte innerhalb eines Meeresorganismus ein Taurinanalogsstoff gefunden werden, welcher Antieigenschaften gegenüber Sauerstofftoxizität und Photovergiftung besitzt. Es wurde entdeckt, daß unter Normalbedingungen stabile Aminothiosulfonsäure-Verbindungen mit dem durch sichtbare oder Ultraviolettstrahlen erzeugten aktiven Sauerstoff und den freien Radikalen reagieren, und dabei Schwefel und Aminosulfonsäuren, beispielsweise Taurin bilden. Die kolloidale unlösliche Substanz, d. h. Schwefel, welche als ein Nebenprodukt dieser Reaktion entsteht, besitzt dabei die Fähigkeit, Licht zu absorbieren, um auf diese Weise direkte Lichtstrahlen zu eliminieren, während gleichzeitig eine bakteriozidale Wirkung zustandekommt.

Einzelheiten dieses Mechanismus müssen erst im Rahmen weiterer Forschungsarbeiten geklärt werden. Es wird jedoch vermutet, daß entsprechend der in dem Folgenden angegebenen chemischen Formel 4 die Reaktion von Aminothiosulfonsäure \rightarrow Aminosulfonsäure + Schwefel \rightarrow Aminosulfonsäure unterstützt wird, was zu der erwähnten Lichtabschirmung, den bakteriozidalen Effekten und der Entaktivierungswirkung gegenüber aktiven Sauerstoff und freien Radikalen führt.

Photoentkompositionssystem für Aminothiosulfonsäure

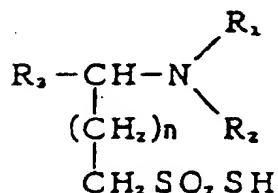


Der aktive Sauerstoff und die freien Radikale werden bekanntlich mit Lichtbestrahlung in Verbindung

gebracht und bewirken Hautschäden. Es ist jedoch möglich, daß die durch Lichtbestrahlung hervorgerufenen Hautschäden verringert werden, indem ein gegenüber aktiven Sauerstoff und freien Radikalen wirksames Entaktivierungsmittel zum Einsatz gelangt. Durch lokale Behandlung mit einem Entaktivierungsmittel gegenüber aktiven Sauerstoff und freien Radikalen kann beispielsweise Erythema und Edema verhindert werden. Antioxidationsmittel und Entaktivierungsmittel sind ebenfalls wirksam, um die Erzeugung von sonnenverbrannten Zellen, Erythema sowie Lipidperoxiden zu verhindern (siehe beispielsweise "Potential involvement of free radical reactions in ultraviolet light mediated cutaneous damage" in Photochemistry and Photobiology, Vol. 46, Nr. 2, S. 213—221, 1987).

Im Rahmen der Erfindung konnten die ausgezeichneten Eigenschaften der Aminoithiosulfonsäuren zur Unterdrückung einer mit Sauerstofftoxizität, Photovergiftung und Lichtabschirmung nachgewiesen werden, so wie sich dies an Hand der folgenden Ausführungen ergibt.

Die im Rahmen der Erfindung verwendete aktive Verbindung ist eine Aminoithiosulfonsäure-Verbindung, welche durch die folgende chemische Formel 5 angegeben ist:



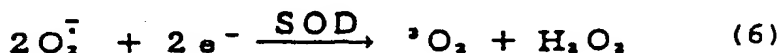
wobei R₁ und R₂ identisch oder unterschiedlich sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, eine gesättigte oder nichtgesättigte, lineare oder sich verzweigende Alkyl- oder Acylgruppe mit einer Kohlenstoffanzahl von 1 bis 22, eine Acylgruppe oder eine Amidinogruppe enthält;

R₃ entspricht einem Wasserstoffatom oder einer —COOR₄-Gruppe, wobei R₄ ein Wasserstoffatom, eine gesättigte oder ungesättigte, lineare oder sich verzweigende Alkylgruppe mit einer Kohlenstoffzahl zwischen 1 bis 22, einem Alkalimetall oder einem Alkalinerdmetall entspricht, während n wahlweise dem Zahlenwert 1 oder 0 entspricht.

Bei dieser aktiven Verbindung kann R₁ und R₂ aus einer Gruppe gewählt werden, welche aus Alkylgruppen besteht, bei denen, die Anzahl von Kohlenstoffatomen 1 bis 22 beträgt. Diese Gruppe umfaßt dabei Methyl-, Ethyl-, Propyl-, ..., Eicosyl-, Heneicosyl- und Docosyl-Gruppen, sowie davon abgeleitete ungesättigte Alkylgruppen. Es können jedoch ebenfalls davon abgeleitete, sich verzweigende gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppen sein. Es kann sich jedoch ebenfalls um Acylgruppen handeln, welche von diesen verschiedenen Alkylgruppen abgeleitet sind, indem es sich beispielsweise um Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Valeryl-, ..., Stearoyl-, Oleoylgruppen und dergleichen handelt. Weiterhin kann es sich um Amidinogruppen sowie Wasserstoff handeln. R₃ entspricht einem Wasserstoffatom oder einer —COOR₄-Gruppe, wobei R₄ ebenfalls einer der oben erwähnten Alkylgruppen entspricht, bei welchen die Kohlenstoffzahl 1 bis 22 beträgt, oder ein Wasserstoffatom oder ein Metall sein. Das Metall kann dabei Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium oder ein anderes Alkalimetall oder alkalines Erdmetall sein.

Die aktive Verbindung gemäß der Erfindung kann durch geeignete bekannte Verfahren hergestellt werden. Derartige Verbindungen sind beispielsweise Thiotauren, Dimethylthiotauren, Diethylthiotauren, Monomethylthiotauren, Monoethylthiotauren, Thioaurocyamin, Laurylthiotauren, Alaninthiosulfonat sowie Salzen davon.

Der innerhalb eines Lebewesens freigesetzte aktive Sauerstoff muß sehr rasch verbraucht werden. Andernfalls werden verschiedene Zellelemente wie DNA, Lipide und Proteine als Zielmoleküle oxidiert. Der Zusammenbruch der Zellfunktionen wird dabei durch die Erzeugung von Lipidperoxiden begleitet. Der Körper besitzt dabei Systeme zur Elimination dieses aktiven Sauerstoffes, von welchem die Superoxiddismutase (SOD), die Catalase und die Glutathionperoxidase (GSH-Px) bekannt sind. Von diesen hat vor allem SOD als Katalysator für die unten angegebene Reaktion Aufmerksamkeit erregt, indem entsprechend der folgenden Reaktionsgleichung 6 eine Zersetzung und Entgiftung der Superoxide stattfinden. Auf diese Weise ergibt sich eine Verringerung der vorhandenen Mengen von Lipidperoxiden (LPO) in der Epidermis aufgrund von Ultraviolettstrahlen, wenn eine Aufbringung außen auf der Haut erfolgt (siehe R. Ogura und andere, "The Biological Role of Reactive Oxygen Species in Skin," herausgegeben durch D. Hayaishi, S. Imamura und Y. Miyachi, University of Tokyo Press, 1987, Seite 55).



Aufgrund von kürzlich gemachten Beobachtungen hat es sich gezeigt, daß intravenös injizierte SOD-Derivate ischämische Zerebralstörungen, ischämische Myocardialstörungen, akute gastritische Mucosalstörungen, carrageninsche Ödeme, hämorrhagische Schockzustände, zerebrale Ödeme sowie renale ischämische Störungen und dergleichen verhindern bzw. erheblich verringern (siehe M. Inoue und N. Watanabe "Antioxidants in Therapy of Preventive Medicine", herausgegeben von I. Emerit, Plenum-Press, 1989, Seite 5 sowie M. Inoue, N. Watanabe und S. Kawamoto "Vascular Functions and Injuries", herausgegeben von T. Sato, Fujita-Kaku-Press, 1991, Seite 356).

Die Feststellung, ob eine bestimmte Verbindung eine ähnliche Funktion wie SOD besitzt, bzw. eine SOD-Akti-

ventionsfunktion aufweist, erscheint äußerst wichtig, wenn die betreffende Verbindung zur Elimination von aktiven Sauerstoff oder zur Unterdrückung der Erzeugung von Lipidperoxiden eingesetzt wird. Dasselbe gilt, wenn diese Verbindung zur Unterdrückung von durch Ultraviolettstrahlen hervorgerufenes Erythema verwendet wird, oder wenn derartige Verbindungen zur Prophylaxe oder als therapeutisches Mittel gegen durch Superoxide hervorgerufene Störungen eingesetzt werden.

Die Resultate der im Rahmen der Erfindung durchgeführten Untersuchungen bei SOD-ähnlichen Funktionen oder bei SOD-aktivierten Funktionen durch Thiotaurin sollen in dem Folgenden näher beschrieben werden.

Experiment 1: SOD-mimische Funktionen von Thiotaurin

Die Messung der SOD-mimischen Funktionen wurde mit geringfügigen Abwandlungen entsprechend dem Xanthinoxidase-nitroblantetrazolium-Verfahren (NBT) durchgeführt, so wie dasselbe in Verbindung mit den Lipidperoxid-Experimenten beschrieben wird (siehe N. Kaneda und N. Ueda, Ishiyaku Press, Seite 144). Bei der bei 650 nm durchgeführten Messung wird die Menge des durch Reduktion von NBT mit einem Peroxid erzeugten Formazan bestimmt, welches durch eine Xanthin-Oxidation mit Xanthinoxidase gebildet wird, worauf die Aktivierung derselben berechnet wird.

Die Modifikation betraf die Bestrahlung mit Ultraviolettstrahlen ($6,0 \text{ mW/cm}^2$ während 5 min, $1,8 \text{ J/cm}^2$ und 313 nm) während 5 min, während gleichzeitig die Xanthinoxidase zugesetzt wurde, um die Reaktion zu unterbrechen. Die sich ergebenden Resultate sind in der folgenden Tabelle 1 wiedergegeben:

Tabelle 1

SOD-ähnliche Funktion von Thiotaurin

	Konzentration (M/Reaktionslösung)					
	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}
Thiotaurin	34,7*	47,0	35,7	43,2	34,7	34,4

Einheit: Absorptionsfähigkeit (Abs.)

Sperrfaktor der Superoxidproduktion (%)

Die obigen Resultate zeigen eine SOD-mimische Funktion von Thiotaurin unabhängig der vorhandenen Konzentration. Diese Resultate bestätigen die Wirksamkeit von Thiotaurin bei der Entaktivierung von Superoxiden.

In dem Folgenden wurde eine Messung der SOD-Aktivationsfunktion durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden zuerst vier Reaktionsröhrchen vorbereitet, worauf die Messungen mit den in der folgenden Tabelle angegebenen Zusammensetzungen Verfahrensschritten durchgeführt wurden.

Tabelle 2

Verfahren zur Messung der SOD-Aktivationsfunktion

	(1)	(2)	(3)	(4)
Na ₂ CO ₃ -Puffer	2,2	2,2	2,2	2,2
Xanthin	0,1	0,1	0,1	0,1
EDTA	0,1	0,1	0,1	0,1
BSA	0,1	0,1	0,1	0,1
NBT	0,1	0,1	0,1	0,1
Test-Ver- bindung	0,1	0,1	-	-
SDO	0,1	0,1	0,1	-
DIW	-	0,1	0,1	0,2

Vorbehandlung: 25°C, 10 min

XOD	0,1	-	0,1	0,1
-----	-----	---	-----	-----

Ultraviolettbestrahlung: 6,0 mW/cm², 5 min, 1,8 J/cm²

CuCl ₂	0,1	0,1	0,1	0,1
-------------------	-----	-----	-----	-----

Einheit: ml

wobei die Zahlenwerte 1 bis 4 am Kopf der Tabelle die folgenden Bedeutungen besitzen:

- 1) System zur Beobachtung, ob der Verbrauch von Superoxiden durch SOD mit der Prüfmischung weiter erhöht wird.
- 2) Gegenversuch von (1).
- 3) System zur Verhinderung der XOD-Reaktion mit SOD (die XOD-Reaktion wurde durch SOD um 20% verringert).
- 4) System für eine komplette, ungestörte XOD-Reaktion.

Die SOD-Aktivationsraten der Prüfmischungen wurden unter Verwendung der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{SOD-Aktivationsrate (\%)} = \left\{ \frac{4 - (1 - 2)}{4 - 3} - 1 \right\} \times 100$$

Die sich ergebenden Resultate sind in der folgenden Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3

SOD-Aktivationsfunktion von Thiotaurin

	Konzentration (M/Reaktionslösung)				
	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²
Thiotaurin	1,6	14,3	29,6	32,1	65,8

Einheit: (%)

Anhand obiger Resultate ist die Abhängigkeit der SOD-Konzentration von Thiotaurin erkennbar. Aufgrund derselben ergibt sich, daß Thiotaurin SOD-aktiviert und damit den aktiven Sauerstoff unschädlich macht.

In dem Folgenden wurde eine Untersuchung durchgeführt, um die Reaktionsfähigkeit von Thiotaurin festzustellen, mit welcher einatomarer Sauerstoff (¹O₂) elimiert wird, bzw. eine Peroxidation von Methylionleat erfolgt. Die folgenden Experimente sind dabei Beispiele, welche klar aufzeigen, daß Thiotaurin einatomaren Sauerstoff elimiert, indem eine Reaktion mit demselben stattfindet, während gleichzeitig eine Unterdrückung der Peroxidation von Lipiden in Abhängigkeit der Konzentration erfolgt. Das in dem Folgenden beschriebene Experiment 2 zeigt die Reaktion von Thiotaurin mit ¹O₂.

Experiment 2: Reaktionsfähigkeit von Thiotaurin mit ¹O₂ unter Verwendung eines Riboflavin (Rf)/hv-Systems

14 mg von Thiotaurin und 1,5 mg von Riboflavin (Rf) wurden in 50 ml von einer Pufferlösung (pH Wert 7,8) aufgelöst. In dem Folgenden wurde eine Bestrahlung (FL20SBRF Toshiba, UVA 0,1 mW/cm², UVB 0,1 mW/cm²) sowie sichtbares Licht (0,4 mW/cm²) jeweils bei Anwesenheit oder bei Abwesenheit von 34 mg Natriumazid (NaN₃) vorgenommen wurde. Nachdem ein kontinuierlicher Reaktionsvorgang des aus der Reaktionslösung sich ergebenden Produktes mit Dansylchlorid, einem fluoreszierenden Reaktionsmittel vorgenommen worden war, wurde eine hochempfindliche Flüssigkeitschromatographie zur Trennung und Analyse vorgenommen.

Die Bedingungen für diese hochempfindliche Flüssigkeitschromatographie waren dabei die folgenden:

Säule: Inertsil ODS-2

Mobile Phase: Verhältnis der 0,1 M Phosphatpufferlösung zu THF (Tetrahydroxyfuran) zu Acetonitril: 670/40/350

Strömungsgeschwindigkeit: 1,0 ml/min

Ex: 305 ~ 395 nm

Em: 480 nm.

Die auf diese Weise erhaltenen Resultate sind in der Fig. 1 angegeben. Die Prozentwerte entsprechen dabei den Anteilen von Thiotaurin, Hypotaurin und Taurin jeweils in Abständen von einer Stunde.

Es ist davon auszugehen, daß bei dem Rf/hv-System ¹O₂ entsprechend der folgenden Reaktionsgleichung 7 abläuft:



wobei Rf* den Riboflavin im erregten Zustand und Rf dem Riboflavin im Grundzustand entspricht.

An Hand von Fig. 1 ist erkennbar, daß Thiotaurin bei der Reaktion mit ¹O₂ und bei Abwesenheit von NaN₃ einer Zersetzung ausgesetzt ist, wobei innerhalb von 2 h die Zersetzung 40% und nach 6 h 90% beträgt, wobei die Mengen von Hypotaurin und Taurin ansteigen. Bei Vorhandensein von NaN₃ und bei Unterdrückung der Erzeugung von ¹O₂ ergibt sich jedoch bei Thiotaurin praktisch keine Zersetzung, so daß nach 6 h immer noch

ungefähr 85% vorhanden sind. Aufgrund dieser Resultate zeigt sich, daß $^1\text{O}_2$ bei der Zersetzung von Thiotaurin in Richtung Taurin eine Rolle spielt.

Da ein einziges derartiges Experiment nicht ausreicht, um den Einfluß von $^1\text{O}_2$ auf eine bestimmte Reaktion zu beweisen, wurden unter identischen Experimentbedingungen die folgenden 3 Systeme überprüft:

1. Riboflavin/hv-System, 1,4-Diazabicyclooctan (DABCO) als $^1\text{O}_2$ -Unterdrücker.
2. Rose-bengal/hv-System mit DABCO als $^1\text{O}_2$ -Unterdrücker.
3. Methylen-blue/hv-System mit DABCO als $^1\text{O}_2$ -Eliminator.

Die sich ergebenden Resultate ergaben, daß bei allen drei Systemen Thiotaurin mit $^1\text{O}_2$ reagiert, wobei eine Umwandlung in Richtung Hypotaurin und Taurin stattfindet.

Es ist bekannt, daß Lipidperoxide eine wesentliche Rolle beim Altern und der Carcinogenese spielen, indem eine Zerstörung von organischen Membranen und eine Entaktivierung von Sauerstoff stattfindet. Aus diesem Grunde wurden Experimente durchgeführt um festzulegen, ob Thiotaurin die Erzeugung von Lipidperoxiden unterdrückt oder nicht.

Experiment 3: Die Sperrwirkung von Thiotaurin bei der Lipidperoxidierung

Durch Vermischen einer Lösung von 12,5 mg von Methyllinoleat, 2,5 mg von Rf und 2–70 mg Thiotaurin in Ethanol und unter Einsatz einer Pufferlösung wurde eine 50 ml Lösung hergestellt. Diese Lösung wurde dann einer Lichtbestrahlung entsprechend dem Experiment 2 ausgesetzt. Nach einer vorgegebenen Zeitdauer wurde eine Probe entnommen und die Anwesenheit von Lipidperoxiden unter Verwendung des Yagi-Verfahrens gemessen. Die sich ergebenden Resultate sind in Fig. 2 wiedergegeben.

So wie sich an Hand dieser Figur ergibt, verhindert Thiotaurin, welches in Mengen von $2,8 \times 10^{-4}$ M vorhanden war, nach ungefähr 7,5 h ungefähr 50% der Lipidperoxidproduktion. Die Unterdrückung der Lipidperoxidproduktion erfolgt dabei in Abhängigkeit der Konzentration. Bei einer Menge von 4×10^{-3} M wurde die Produktion von Lipidperoxiden praktisch zu 100% verhindert. Aus diesem Grunde ergibt sich, daß Thiotaurin ebenfalls eine starke Wirkung auf die Unterdrückung der Erzeugung von Lipidperoxiden besitzt, welches Substanzen sind, die sowohl Alterungs- als auch Krebserscheinungen hervorrufen.

Die Netzhaut ist eines der Gewebe im Körper, welches eine hohe Anzahl von Flavinverbindungen enthält. In den letzten Jahren wurde berichtet, daß bei Alterskatarakten die Methioninrückstände eines Linsenproteins in Richtung Methioninsulfon bzw. Methioninschwefeloxid oxidiert werden (siehe Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77 (3) S. 1274–77, 1980).

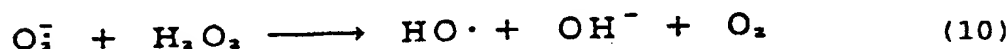
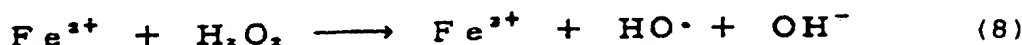
Die photorezeptorenreiche äußere Schicht besitzt ferner eine hohe Konzentration von Taurin, welches bei Lichtbestrahlung in den wäßrigen Humor eintritt. Dadurch wird nahegelegt, daß die erfindungsgemäßen Aminothiosulfonsäuren eine ausgezeichnete Antioxidationsfunktion aufweisen und dabei als Mechanismus gegen die Photooxidation von derartigen Arten von Proteinen und Aminosäuren wirken. Dies soll in dem Folgenden näher beschrieben werden.

Experiment 4: Wirkung von Thiotaurin zur Verhinderung einer Photooxidation von Aminosäuren

In eine Quarzzone wurde eine Lösung von 1 mM von Methionin, Riboflavin, NADH und Fe (II) EDTA eingefüllt und den Strahlen (UVA 370 nm) einer Quecksilber-Hochdrucklampe ausgesetzt. In dem Folgenden wurde eine Lösung von 1 mM Thiotaurin diesem System zugesetzt. Die Reaktion wurde durch Lichtbestrahlung wie zuvor ausgelöst. In dem Folgenden wurde mit HPLC eine weitere Reaktion durchgeführt und ein Vergleich vorgenommen. Die sich ergebenden Resultate sind in Fig. 3 wiedergegeben.

Bei diesen Systemen, bei welchen die Fe (II)-Chelatverbindung und der Elektronengeber NADH in Anwesenheit von Riboflavin hinzugefügt war, erzeugten das Hydroxylradikal, d. h. $\text{HO}\cdot$, welches der gefährlichste und der aktivste Bestandteil von aktivem Sauerstoff ist. In diesem Fall wurde der Einfangeffekt von Thiotaurin beobachtet. Aufgrund dieser Messungen konnte festgestellt werden, daß Thiotaurin die Methioninoxidation mit $\text{HO}\cdot$ verhindert und demzufolge einen Einfangeffekt gegenüber Hydroxylradikalen besitzt.

H_2O_2 ist ein aktives Oxidationsmittel. Zusätzlich zu der eigenen Toxizität erzeugt dasselbe das am stärksten reaktive $\text{HO}\cdot$ der aktiven Oxidationsmittel, und zwar in einer wäßrigen Lösung, welche entsprechend der folgenden Reaktionsgleichung 8 zweiwertiges Eisen enthält. Die Reaktionsfähigkeit ist ebenfalls in der folgenden Reaktionsgleichung 10 wiedergegeben, wenn es in entsprechenden Mengen im Vergleich zur Substanz der Reaktionsgleichung 9 und einem Eisenion vorhanden ist, oder wenn ein Gelat wie EDTA vorhanden ist.



In dem Folgenden soll nunmehr die Entaktivierungsfunktion von Thiotaurin im Hinblick auf H_2O_2 beschrie-

ben werden.

Experiment 5: Entaktivierungsfunktion von Thiotaurin gegenüber H_2O_2

In eine Quarzzelle wurde eine Lösung von 1 mM Thiotaurin und 1 mM von H_2O_2 eingefüllt. Bei Bestrahlung mit Licht wurde die Veränderung von Thiotaurin mit HPCL gemessen. Die sich ergebenden Resultate sind in Fig. 4 wiedergegeben.

So wie dies an Hand obiger Figur erkennbar ist, wurde Thiotaurin bei der Bestrahlung über 3 h in Richtung Taurin und Hypotaurin oxidiert. Da die Oxidation mit H_2O_2 durchgeführt wurde, konnte festgestellt werden, daß Thiotaurin gegenüber H_2O_2 einen Eliminationseffekt besitzt. Bei Abwesenheit einer Bestrahlung ergab sich jedoch keine Reaktion von Thiotaurin.

Sperrwirkung von Thiotaurocyamin auf die Oxidation von Tyrosin in Anwesenheit von Ultraviolettbestrahlung

Die Erzeugung von Tyrosinoxidpolymeren, welche die Ursache einer Hyperpigmentation der Haut ist, wird durch die Oxidation von Tyrosin nach DOPA bzw. Dopa-chinin ausgelöst, wobei letzteres weiter in Richtung Dopa-chrom oxidiert wird. Diese Reaktionen werden durch 1O_2 oder durch eine Substanz der chemischen Formel 11 beschleunigt. Im Rahmen der Erfindung konnte festgestellt werden, daß der aktive Bestandteil gemäß der Erfindung eine Sperrwirkung auf die oben erwähnte Tyrosinoxidation besitzt. Die sich ergebenden Resultate werden im Folgenden noch näher beschrieben.

$O_2^{\cdot-}$

Experiment 6: Sperrwirkung der Tyrosinoxidation

In eine Quarzzelle wurde eine Lösung von 1 ml L-Tyrosin (30 mg/100 ml), 1 ml einer Pufferlösung sowie 0,9 ml einer Testlösung ($6,25 \times 10^{-2}$ Mol/l – 1 Mol/l) eingefüllt. Die Mischung wurde in der Folge während 10 min bei $37^\circ C$ der Strahlung einer Ultraviolettlampe ausgesetzt. In der Folge wurde 0,1 ml Tyrosinase (2000 Einheiten/ml) hinzugefügt und die Bestrahlung bei $37^\circ C$ während 30 min mit einer Ultraviolettlampe fortgesetzt. Anschließend wurde die Menge des Tyrosinoxidpolymers bei 475 nm gemessen. Die sich ergebenden Resultate sind in der folgenden Tabelle 4 wiedergegeben:

Tabelle 4

Verhinderung einer Tyrosinoxidation bei Thiotaurocyamin

Konzentration (Mol/l)	Sperrwirkung (%)	
	Innenraum	Ultraviolett- bestrahlung
$6,25 \times 10^{-2}$	12,8	78,0
$1,25 \times 10^{-1}$	36,8	88,2
$2,5 \times 10^{-1}$	61,7	92,8
5×10^{-1}	87,7	92,4
1	91,5	96,6

An Hand der obigen Tabelle ist erkennbar, daß die Sperrwirkung von Thiotaurocyamin bei der Bildung von Tyrosinoxidpolymeren im Fall der Anwesenheit von Ultraviolettstrahlen wesentlich größer ist als im Fall einer Innenraumbelichtung. Es ergibt sich somit, daß die Erzeugung von aktiven Sauerstoff durch Photooxidation mit Ultraviolettbestrahlung verhindert wird, was eine Beschleunigung der Tyrosinoxidation zur Folge hat. Dieser Effekt tritt selbst bei niedrigen Konzentrationen im starken Maße auf.

Aufgrund dieser Versuche ergibt sich somit, daß Thiotaurin die Erzeugung von aktiven Sauerstoff und freien Radikalen in vitro unterdrückt. In dem Folgenden wurden jedoch Tiere eingesetzt, um diesen Effekt auch bei In-vivo-Experimenten zu belegen.

Experiment 7: Einfluß von außen aufgetragenem Thiotaurin auf Ultraviolettbestrahlung

Thiotaurin wurde einer Basiscreme zugesetzt, welche eine Zusammensetzung gemäß Tabelle 5 hatte. Der Zusatz von Thiotaurin erfolgte mit Konzentrationen von 5 und 7,5% (W/W).

Tabelle 5

Zusammensetzung der Creme (g)	
	1, 2
MGS-B	
BB-5	0, 5
BB-20	1, 2
Bienenwachs-Gold	3, 0
GM-185	2, 0
Butylalkohol	1, 0
CIO	18, 0
1, 3-BG	5, 0
Natriumenthydroacetat	0, 1
Wasser	68, 0

Bei diesem Experiment wurden männliche Hartley Meerschweinchen mit einem Körpergewicht zwischen 230 und 250 g verwendet. Zuerst wurden die Haare der Meerschweinchen am Rücken, am Bauch und auf der Seite mit Haarscheren oberflächlich entfernt, worauf eine vollkommene Entfernung unter Einsatz eines Brown-Elektrosierers erfolgte. Am Morgen des nächsten Tages wurden die Haare erneut entfernt und die Körpergewichte gemessen, worauf eine Aufteilung in Gruppen erfolgte. Die Ultraviolettbestrahlung wurden in 10 Stufen zu 0,075, 0,1, 0,15, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7 und 0,8 durchgeführt. 5 Minuten vor der Bestrahlung wurde die Basiscreme auf die Vergleichsbereiche aufgetragen, während die Creme mit dem Thiotaurin auf die Prüfbereiche zum Auftrag gelangte. Jeweils 2, 4, 6, 8 und 24 h später wurden visuelle Beobachtungen durchgeführt, um die Anwesenheit von Erythema festzustellen. Die dabei verwendeten Kriterien sind in der folgenden Tabelle 6 wiedergegeben.

Tabelle 6

Kriterien

0	Kein Erythema
1	Anwesenheit oder Abwesenheit von Erythema schlecht feststellbar
2	Erythema klar vorhanden mit ungenau festgelegten Rändern
3	Erythema klar vorhanden mit klar festgelegten Rändern
4	Erythema mit Ödem

Die sich ergebenden Resultate sind in Form von Sonnenschutzfaktoren in der folgenden Tabelle 7 wiederge-

geben:

Tabelle 7

Veränderung der SPF-Werte

	Zeitdauer nach der Bestrahlung (h)				
	2	4	6	8	24
Creme mit 5 % Thiotaurin	3,6	3,6	3,8	4,1	5,0
Chreme mit 7,5 % Thiotaurin	4,4	4,3	4,3	4,3	5,7

Anhand obiger Tabelle ist erkennbar, daß die Verwendung einer Creme mit 5% Thiotaurin während 2 h einen Schutzfaktor von 3,6 ergab, der am Ende von 24 h graduell bis zu einem Endschutzwert von 5,0 anstieg. Eine ähnliche oder selbst stärkere Wirkung wurde bei Verwendung einer Cheme mit 7,5% Thiotaurin beobachtet. Es ergibt sich somit, daß bei äußerer Anwendung Thiotaurin eindeutig eine Wirkung der Verhinderung von Erythema besitzt.

In dem Folgenden wurde die therapeutische Wirkung von Thiotaurin gegenüber Katarakten bei Kückenembryos untersucht, welche durch Hydrocortison hervorgerufen wurden.

Experiment 8: Wirkung von Thiotaurin auf Hydrocortisone, welche bei Kückenembryonen einen Katarakt hervorrufen

Weißer Leghornküken wurden in einem Brutschrank bei einer Temperatur von 37°C und einer Feuchtigkeit von ungefähr 70% ausgebrütet. Durch die Luftkammern dieser Eier wurde am 15. Tag des Brutvorgangs sowohl in der Vergleichsgruppe als auch in der Prüfgruppe eine Lösung von 0,12 mg von Hydrocortisonsuccinat (HC) in 0,2 ml gereinigtem Wasser eingebracht. Nach dieser HC-Verabreichung wurde 2 h bzw. 2 und 5 h später der Prüfgruppe Thiotaurin zusätzlich verabreicht. 8 h nach der HC-Zufuhr wurden dann die Augenlinsen entfernt und die Anwesenheit von Katarakten entsprechend der folgenden Tabelle 8 festgelegt, indem das Verfahren von Nishikuni zum Einsatz gelangte (siehe Nishikuni: und andere "Investigative Ophthalmology and Visual Science" 25, Seite 1051, 1984).

Tabelle 8

Kriterien

I	Augenlinsen waren klar und gegenüber der Vergleichsgruppe ununterscheidbar.
II	Augenlinsen hatten zwischen dem cortinalen Bereich und dem zentralen Bereich einen schwachen milchigen Ring.
III	Augenlinsen hatten zwischen beiden Bereichen einen genau festgelegten milchigen Ring.
IV	Innerhalb des milchigen zentralen Bereiches einen punktförmigen klaren Bereich.
V	Milchiger Zentralbereich.

Die auf diese Weise erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle 9 wiedergegeben:

Tabelle 9

Wirksamkeit von Thiotaurin bei der Verhinderung von Katarakten

	Festlegung entsprechend Tabelle 8				
	I	II	III	IV	V
Unbehandelte Gruppe	6/6				
Vergleichsgruppe (HC 0,12 mg/Ei)					6/6
Behandelte Gruppe					
0,5 mg Thiotaurin einmal/Ei		6/8	2/8		
1,0 mg Thiotaurin einmal/Ei	2/8	2/8	4/8		
1,0 mg Thiotaurin zweimal/Ei	4/8	4/8			
2,0 mg Thiotaurin zweimal/Ei	4/8	4/8			

An Hand der obigen Tabelle ist erkennbar, daß bei Verabreichung von 0,12 mg HC am 15. Tag des Brütvorgangs in allen Augen am 17. Tag Katarakte der Stufe V zu beobachten waren. Auf diese Weise ließ sich nachprüfen, daß durch Thiotaurin eine Verbesserung gegenüber dem Auftreten von Katarakten stattfand.

Bei Katarakten bewirkt der aktive Sauerstoff eine Umwandlung von mehrwertigen ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in PUFA-Radikale (PUFA·), welche dann mit einem Sauerstoffmolekül reagieren, so daß auf diese Weise ein fettiges Säureperoxidradikal (FUFAOO·) entsteht. Die innerhalb der hydrophoben Lipiddoppelmembrane erzeugten hydrophilen Lipidperoxide bewirken dabei eine Veränderung der Membrandurchlässigkeit. Die sich ergebende Störung der Zellhomeostasis erzeugt auf diese Weise Katarakte. Aus diesem Grunde wird angenommen, daß Thiotaurin das Auftreten von Katarakten unterdrückt, indem der aktive Sauerstoff entaktiviert wird.

Bezüglich Störungen der Pankreas wurde berichtet, daß aktiver Sauerstoff zum Ausbrechen von experimentellem I-Typ Diabetesmodellen beiträgt, welche durch Alloxan oder Streptozotocin hervorgerufen werden. Insbesondere bei Alloxan wird vermutet, daß aktiver Sauerstoff einen wichtigen Teil bei der Auslösung der diabetischen Symptome spielt, und zwar aufgrund der Tatsache, daß in vitro Superoxide erzeugt werden, und daß die Symptome von Diabetes durch die Zufuhr von SOD oder Catalase unterdrückt werden (siehe L.J. Fischen und S.A. Hamburger Diabetes, 29, Seite 213, 1980). Ferner ist zu berücksichtigen, daß im Fall einer Überprüfung mit Hilfe des Chemilumineszenzverfahrens die Luminiszenz der pankreatischen Insel auf andere Gewebeteile zum Zeitpunkt der Alloxanzufuhr einen hohen Wert besitzt (siehe K. Asayama,

F. Nyfeler, D. English und andere, Diabetes, 33, Seite 1008, 1980).

Der Einfluß von Thiotaurin auf Alloxandiabetes konnte im Rahmen des folgenden Experiments demonstriert werden.

Experiment 9: Wirkung von Thiotaurin auf Alloxandiabetes

Thiotaurin wurde in Mengen von 500 mg/kg einmal pro Tag Wistar-Imamichi-Ratten während 2 Wochen oral zugeführt. Drei Tage vor der letzten Verabreichung wurde das Füttern der Ratten während 16 h eingestellt und innerhalb einer gekühlten physiologischen Saline aufgelöstes Alloxan in Mengen von 75 mg/kg intravenös injiziert. 1 h nach der letzten Verabreichung wurden die Ratten getötet und das Blut abgezogen. In der Folge wurden Messungen der innerhalb des Blutes vorhandenen Triglyceride und des Blutzuckers unter Verwendung des Enzymverfahrens durchgeführt. Die auf diese Weise erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle 10 wiedergegeben:

Tabelle 10

Wirkung von Thiotaurin auf Alloxandiabetes

	Triglycerid (mg/dl)	Blutzucker (mg/dl)
Unbehandelte Gruppe	109,9 ± 13,6	132,6 ± 4,2
Vergleichsgruppe	521,9 ± 134,6 (100)	1182,0 ± 196,7 (100)
Thiotaurin behan- delte Gruppe	363,8 ± 38,2* (70)	769,1 ± 120,3* (65)

*P<0,05 im Vergleich zur Vergleichsgruppe

An Hand obiger Tabelle ist erkennbar, daß bei Diabetes Thiotaurin signifikant eine Zunahme der Triglyceride bis zu 70% und der Glucose bis zu 65% im Vergleich zur Vergleichsgruppe unterdrückt. Dadurch wird bestätigt, daß eine Verbesserung gegenüber Alloxandiabetes stattfindet.

Die Resultate des Tierexperiments Nr. 7 zeigen im übrigen, daß Thiotaurin einen starken Effekt zur Unterdrückung von Erythema besitzt.

Es wird behauptet, daß Prostaglandin, aktiver Sauerstoff und freie Radikale entweder direkt oder indirekt im Fall einer Ultraviolettbestrahlung auf das Auftreten von Erythema einwirken. Diese In-vivo-Resultate werden dabei durch die Funktionen von Thiotaurin in vitro unterstützt. Es handelt sich dabei vor allem um die SOD-Mische Funktion, die SOD-Aktivationsfunktion, die Unterdrückungsfunktion gegenüber den Substanzen der in dem folgenden angegebenen chemischen Formel 12 (Experiment 1), die $^1\text{O}_2$ -Unterdrückungsfunktion (Experiment 2), die Lipidperoxidationssperrfunktion (Experiment 3) und die Unterdrückungsfunktion gegenüber Substanzen der in dem Folgenden angegebenen chemischen Formel 13 (Experiment 4).



(12)



(13)

Der aktive Bestandteil gemäß der Erfindung, d. h. die Aminothiosulfonsäure wirkt dabei nicht nur als Lichtschutz und zur Erzeugung einer Sperre oder eines Entfernungsmittels für Lipidperoxide und aktiven Sauerstoff. Da die Zersetzungsprodukte nämlich strukturell ähnlich wie die innerhalb des Körpers vorhandenen natürlichen Verbindungen einschließlich Taurin und dergleichen sind (siehe "Presence of Large Quantities of Thiotaurine and Hypotaurine in the Tissues of *Riftia pachyptila*" in C.R. Acad. Sci., Serie 3, 302 (13), S. 503—8), ist die Toxizität dieser Verbindungen äußerst niedrig, so daß auf diese Weise eine sicher anzuwendende Substanz entsteht. Selbst wenn Ratten 200 mg/kg von Thiotaurin jeden Tag über eine längere Zeitdauer von 180 Tagen eingegeben wird, traten keine Todesfälle auf, während gleichzeitig die Kurven des Körpergewichts nicht beeinflusst wurden.

Bei einem akuten Toxizitätsexperiment unter Verwendung von männlichen und weiblichen SD-Ratten, betrug der orale LD_{50} -Wert mehr als 2000 mg/kg. Bei einem reversierten mutanten Experiment (Ames-Test) unter Verwendung von Bakterien wurde keine Mutagenizität weder bei Anwesenheit oder Abwesenheit von S9-Mix beobachtet. Zusätzlich waren bei Kaninchen die Resultate sowohl bei einem primären Haut- als auch Augenirritationstest negativ.

Eine Verbindung gemäß der Erfindung kann demzufolge bei Menschen und Tieren als ein sicheres und wirksames Behandlungs- oder Verhütungsmittel gegenüber Krankheiten eingesetzt werden, welche durch aktiven Sauerstoff hervorgerufen werden. Eine Verbindung gemäß der Erfindung kann beispielsweise als ein aktiver Sauerstoffsammler in Form eines dermatologischen Präparats zum Einsatz gelangen.

Eine aktive Verbindung gemäß der Erfindung kann entweder durch äußere Auftragung, oral oder durch ein parenterales Verfahren verabreicht werden. Wenn die Verabreichung in anderer Weise erfolgt, ist das Verabreichungsverfahren nicht auf eine bestimmte Art beschränkt, und zwar unabhängig der verwendeten Basis. Eine

beliebige Art der Präparation kann dabei entsprechend bekannten Verfahren erfolgen.

Die verschiedenen Verfahren der oralen Verabreichung können dabei Tabletten, Pillen, Granule, Hart- oder Weichkapseln, Sprühpulver, feine Granule, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, teigige Pasten, Kügelchen, Elexicre und dergleichen sein. Die Arten einer parenteralen Verabreichung können Injektionen, Tropfen, Transfusionen, Pasten, Lotionen, Tonics, Sprühbehälter, Suspensionen, Öle, Emulsionen, Zäpfchen und dergleichen sein. Herstellung der Präparation des wirksamen Bestandteils gemäß der Erfindung kann entsprechend bekannter Verfahren erfolgen, indem ein Surfactant, Excipient, ein Farbmittel, ein Parfüm, ein Preservationsmittel, ein Stabilisator, ein Puffer, ein Suspensionsmittel, ein Isotoniermittel oder ein anderes bekanntes Hilfsmittel zum Einsatz gelangt. Dasselbe gilt natürlich auch für außen anzuwendende Präparationen.

Die Menge des zu verabreichenden medizinischen Bestandteils hängt von der Art, der Zusammensetzung, der Art der Störung, der Art der Verabreichung, dem Alter und den Symptomen des Patienten und der Länge der Behandlungsperiode ab. Bei intravenösen Injektionen liegt die einem Erwachsenen täglich zu verabreichende Menge im Bereich zwischen 0,01 und 2000 mg/kg, vorzugsweise 0,01–1000 mg/kg. Bei intramuskularer Injektion liegt dieser Bereich zwischen 0,01 und 3000 mg/kg, vorzugsweise 0,1 und 1500 mg/kg. Bei oraler Verabreichung liegt dieser Bereich zwischen 0,5 und 4000 mg/kg, vorzugsweise 1–2000 mg/kg. Bei Verwendung als dermatologisches Präparat sollte die im jeweiligen Körperteil zugeführte Menge entsprechend den im allgemeinen eingesetzten Verfahren erfolgen.

In dem Folgenden seien Beispiele der Anwendungen und Arten der Präparation entsprechend der Erfindung angegeben.

Beispiel 1: Präparation in Form von Hautcreme

Eine Hautcreme wurde hergestellt, indem gereinigtes Wasser den Bestandteilen 1 bis 10 der folgenden Tabelle 11 zugeführt wird, wodurch sich eine Gesamtmenge von 100 g ergab.

Tabelle 11

Zusammensetzung der Hautcreme

		(g)
1	Vaseline	2,5
2	Flüssiges Paraffin	10,0
3	Cetostearylalkohol	12,0
4	Polyoxyethylen-sorbitan-monostearat	7,0
5	Sorbitan-monostearat	1,0
6	Propylenglycol	5,0
7	Aminoethyl-thiosulfonat (thiotaurin)	1,0
8	Aminoethyl-sulfonat (hypotaurin)	0,5
9	Kalium-pantethein-sulfonat	0,5
10	Duft- und Konservierungsmittel	geignete Menge

Beispiel 2: Präparation in Form von Tabletten

Von den Bestandteilen 1 bis 4 entsprechend der folgenden Tabelle 12 wurden die Bestandteile 1, 2 und 3 (17 g) gemischt und zusammen mit einer aus den Bestandteil 3 hergestellten Paste (7 g) granuliert. Die Bestandteile 3 (5 g) und 4 wurden dann den hergestellten Granulen zugesetzt und gut gemischt, worauf die Mischung unter Einsatz einer Tablettenmaschine komprimiert wurden. Auf diese Weise wurden 1000 Tabletten hergestellt, welche jeweils 50 mg des aktiven Bestandteils 1 enthielten.

Tabelle 12

Zusammensetzung der Tabletten

		(g)
1	Dimethylthiotaurin	50
2	Lactose	90
3	Maisstärke	29
4	Magnesiumstearat	1

Beispiel 3: Präparation für Injektionen

Die in der Tabelle 13 angegebenen Bestandteile 1 bis 4 wurden in 1000 ml destilliertem Wasser aufgelöst, worauf die gebildete Lösung in Ampullen von je 1 ml eingefüllt wurden, so daß auf diese Weise 1000 Injektionen entstanden.

Tabelle 13

Zusammensetzung des Injektionsmittels

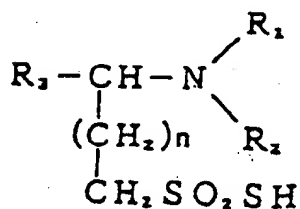
		(g)
1	Natrium N-Lauroylthiotaurin	5
2	Natriumchlorid	9
3	Chlorbutanol	5
4	Natriumhydrogencarbonat	1

Wirkungen der Erfindung

Gemäß der Erfindung kann ein weiter Bereich von Krankheiten verhindert und/oder behandelt werden, welche durch aktiven Sauerstoff und freie Radikale hervorgerufen werden. Da das betreffende Mittel keine medizinischen oder kosmetischen Schäden hervorruft, ist seine Verwendung vollkommen sicher.

Patentansprüche

1. Entaktivierungsmittel für aktiven Sauerstoff, dadurch gekennzeichnet, daß dasselbe einen aktiven Bestandteil in Form einer Aminothiosulfonsäure-Verbindung enthält, die der folgenden chemischen Formel genügt:

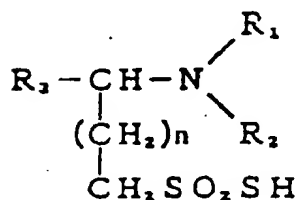


wobei R₁ und R₂ einander identisch oder unterschiedlich sind und jeweils eine Wasserstoffatom, einer gesättigten oder ungesättigten, linearen oder sich verzweigenden Alkyl- oder Acylgruppe mit einer Kohlenstoffzahl zwischen 1 und 22 oder einer einer Amidinogruppe entsprechen, während R₃ einem Wasserstoffatom oder einer -COOR₄-Gruppe entspricht, bei welcher R₄ einem Wasserstoffatom, einer gesättigten oder ungesättigten, linearen oder sich verzweigenden Alkylgruppe mit einer Kohlenstoffzahl zwischen 1 und 22, einem Alkalimetall oder einem Alkalinerdmetall entspricht, während n entweder den Zahlenwert 1

oder 0 aufweist.

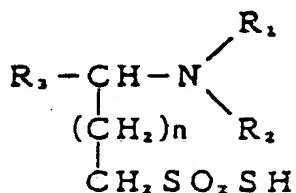
2. Entaktivierungsmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminothiosulfonsäure-Verbindung Thiotaurin, Dimethylthiothaurin, Diethylthiotaurin, Thiotaurocyamin, Laurylthiotaurin und/oder Alaninthiosulfonat ist.

3. Preventives und/oder therapeutisches Mittel für Krankheiten, welche in Verbindung mit aktiven Sauerstoff entstehen, dadurch gekennzeichnet, daß der aktive Bestandteil eine Aminothiosulfonsäure-Verbindung ist, welche der folgenden chemischen Formel genügt:



wobei R_1 und R_2 einander identisch oder unterschiedlich sind und jeweils einem Wasserstoffatom, einer gesättigten oder ungesättigten, linearen oder sich verzweigenden Alky- oder Acylgruppe mit einer Kohlenstoffzahl zwischen 1 und 22 oder einer Amidinogruppe entsprechen, während R_3 einem Wasserstoffatom oder einer $-\text{COOR}_4$ -Gruppe entspricht, bei welcher R_4 einem Wasserstoffatom, einer gesättigten oder ungesättigten, linearen oder sich verzweigenden Alkylgruppe mit einer Kohlenstoffzahl zwischen 1 und 22, einem Alkalimetall oder einem Alkalinerdmetall entspricht, während n entweder den Zahlenwert 1 oder 0 aufweist.

4. Eine dermatologische Präparation, dadurch gekennzeichnet, daß dieselbe eine aminosulfonische Säureverbindung enthält, welche der folgenden chemischen Formel genügt:

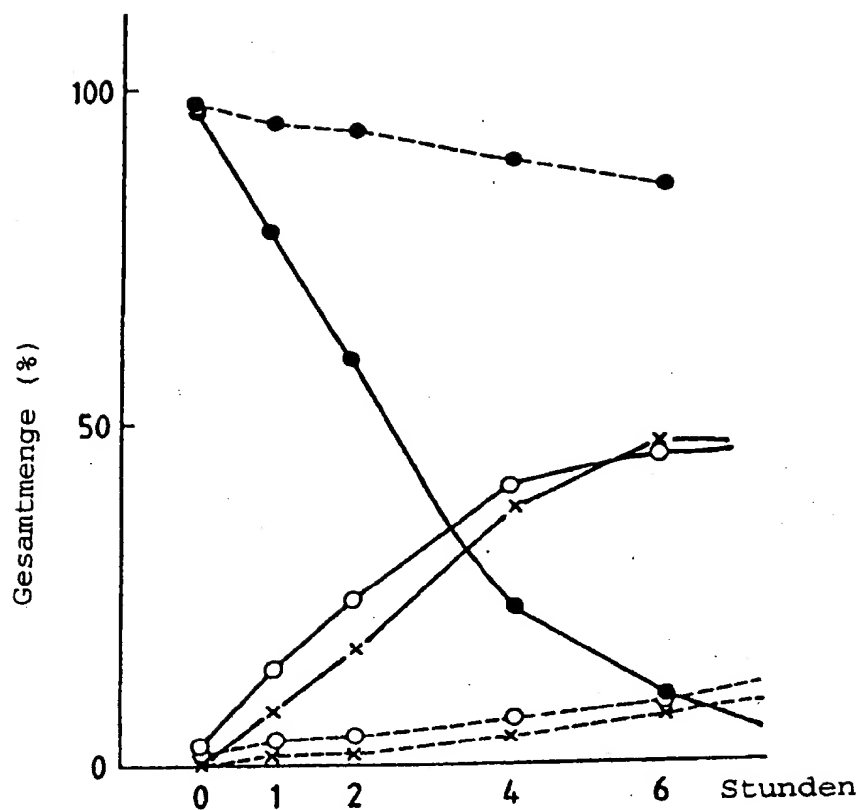


wobei R_1 und R_2 einander identisch oder unterschiedlich sind und jeweils einem Wasserstoffatom, einer gesättigten oder ungesättigten, linearen oder sich verzweigenden Alkylgruppe mit einer Kohlenstoffzahl zwischen 1 und 22, einer Acylgruppe oder einer Amidinogruppe entsprechen, während R_3 einem Wasserstoffatom oder einer $-\text{COOR}_4$ -Gruppe entspricht, bei welcher R_4 einem Wasserstoffatom, einer gesättigten oder ungesättigten, linearen oder sich verzweigenden Alkylgruppe mit einer Kohlenstoffzahl zwischen 1 und 22, einem Alkalimetall oder einem Alkalinerdmetall entspricht, während n entweder den Zahlenwert 1 oder 0 aufweist.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

FIG. 1



Bei Anwesen- Bei Abwesen-
heit von NaN₃ heit von NaN₃

THIOTAURIN : ●-----● ●-----●
HYPOTAURIN : ○-----○ ○-----○
TAURIN : x-----x x-----x

FIG. 2

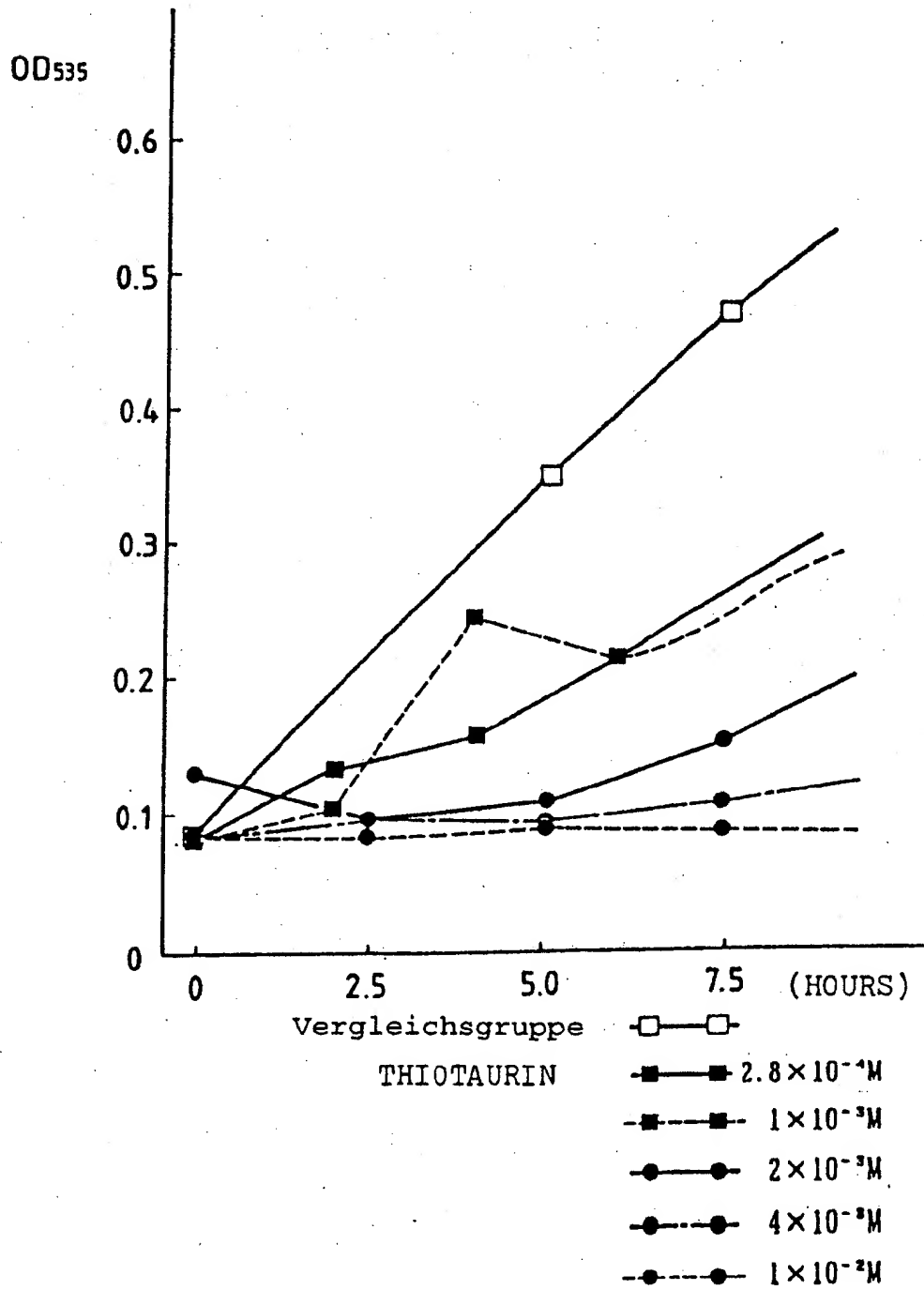


FIG. 3

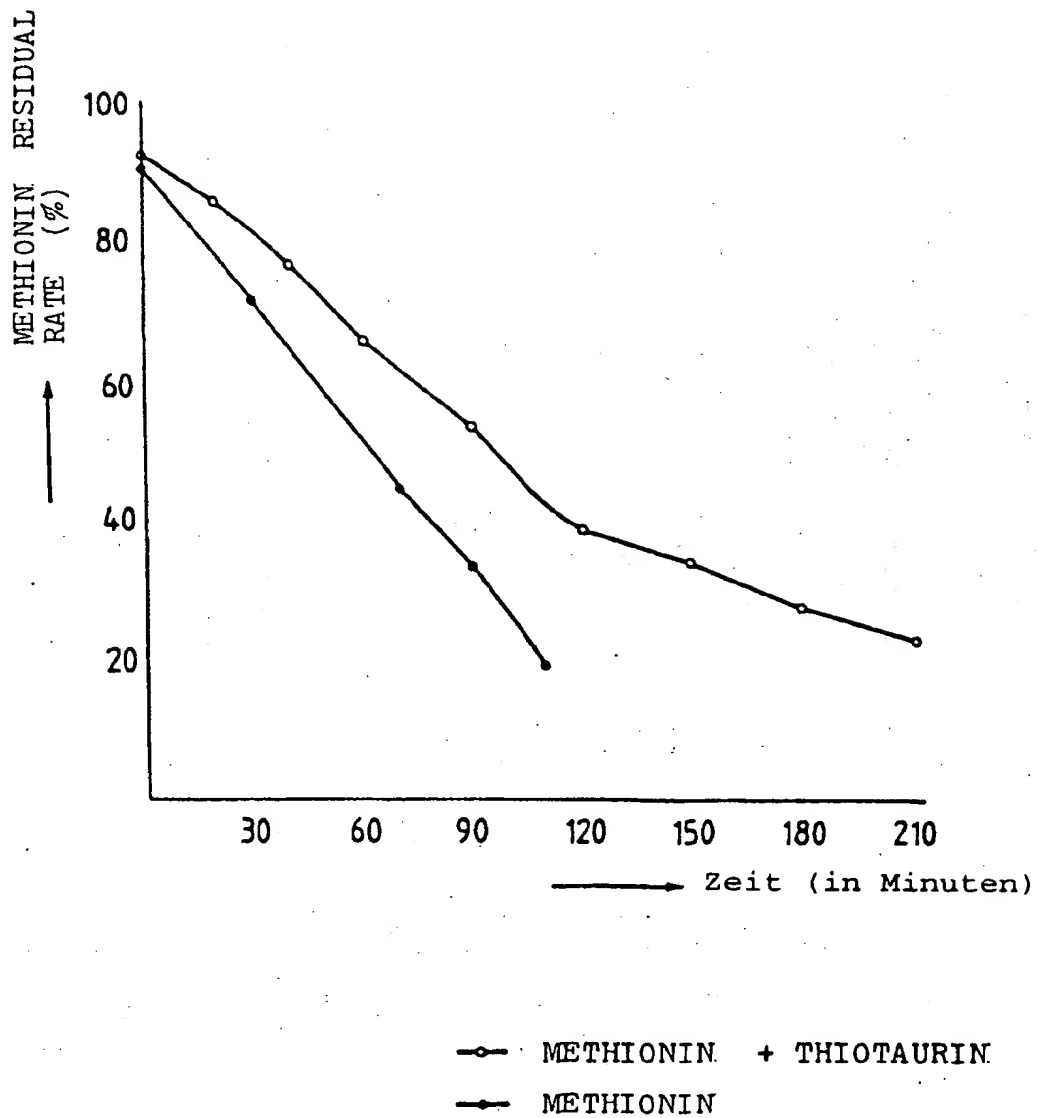


FIG. 4

